Substances Inotropes + Q 371

Digitoxine et Digoxine

Index therapeutique étroit - Signes ECG d'imprégnation (cupule) d'intoxication (Bigéminisme, bradycardie, tachycardie)
Adaptation posologique : Digoxine à la fct rénale, Digitaline à la fct hépatique

Principes

- **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**
  - **Glucoside cardiotonique**
  - **Inhibition de l'ATP-ase Na/K membranaire** Q => ralentissement du fonctionnement de la pompe avec augmentation du Na intracellulaire Q => augmentation du Ca intracellulaire Q par diminution du gradient du Na (Normalement, baisse du Na intracellulaire entraine la sortie du Ca intracellulaire et entrée de Na extra cellulaire) => **Inotropisme**
  - **Effet parasympathomimétique** Q**:** Stimulent le vague Q, augmentent la sensibilité des récepteurs parasympathiques cardiaques et diminuent le tonus sympathique. Q
  - **Effet vasoconstricteur direct arteriel, veineux et coronaire des digitaliques**
- **ACTION SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE**

Effet inotrope +

- **Augmentation de la force contractile myocardique** qui se traduit chez l'insuffisant cardiaque par une augmentation du Qc, diminution de la PTDVG, diminution des résistances vasculaires périph Q par resensibilisation des baro et mécano-récepteurs cardiopulmonaires désactivés ds l'insuffisance cardiaque et donc inhibition sympathique et du SRAA jusqu'alors fortement délétères. Dans cette situation, la réduction du tonus sympathique Q qu'ils induisent est supérieure à leur effet vasoconstricteur direct. Cq => Augmentation de la diurèse Q et du rendement cardiaque Q (Fes)
- **Chez le sujet sain, le Qc reste stable** Q **du fait d'équilibration effet inotrope + et chronotrope – avec vasoC direct qui prédomine.**

Effet chronotrope -, dromotrope -, bathmotrope +

- **Secondaire à l'inhibition de la pompe Na/K et aux effets parasympathomimétiques.**
- **Chronotrope – :** diminue Fc par diminution fréquence du nd SA, diminue l'excitabilité auriculaire, diminue la conduction intra auriculaire => **Augmentation du temps de remplissage** Q
- **Dromotrope – :** diminue la conduction du nd auriculoventriculaire, augmente la periode réfractaire du nd AV sans action sur la conduction intra ventriculaire.
- **Bathmotrope +** Q**:** favorisant l'augmentation de l'excitabilité de la fibre myocardique : diminue la durée du PA des fibres ventriculaires et du fx de His-purkinje Q = QT raccourci ; diminution de la periode réfractaire..
- **Altèrent la repolarisation ventriculaire** se traduit sur l'ECG par des anomalies précoces (<24 h) non pathologiques Q**:**
  - **Abaissement du point J** => simple sous-décalage du ST ou au max une cupule à concavité supérieure qui englobe +/- l'onde T qui devient alors biphasique ou parfois inversé Q.
  - **Diminution de l'intervalle QT corrigé** Q

> Sous decalage ST à concavité sup Q
> Onde T applatie diphasique Q – puis +
> QT raccourci Q
> Augmentation d'amplitude de l'onde U
> PR normal ou discretement augmenté mais < 0.24 Q

Régles d'utilisation

- **2 INDICATIONS**

Troubles du rythme supraventriculaires

- **FA, flutter auriculaire, ou tachysystolie auriculaire chronique afin de ralentir la cadence ventriculaire.** Ils sont inefficaces pour réduire le trouble rythmique ou pour empêcher sa récidive.
- **Classiquement indiqués pour réduire une tachycardie jonctionnelle (en l'absence de Sd de WPW)**. Cependant, ils ne sont plus utilisés dans cette indication => on préfère striadyne ou Inhib Calcique bradycardisant.

Insuffisance cardiaque congestive

- **En cas d'insuffisance cardiaque aiguë (OAP),** les digitaliques ne sont utiles qu'en cas de tachycardie supraventriculaire rapide associée afin de ralentir la cadence ventriculaire.
- **En cas d'insuffisance cardiaque chronique,**
  - En cas de trouble du rythme auriculaire et/ou VG très dilaté => très efficace
  - En cas de rythme sinusal, les digitaliques sont actuellement prescrits si les patients restent symptomatiques malgré l'utilisation de **diurétiques et d'IEC**

- **CONTRE INDICATION**
  - Absolues
    - **Dysfonction sinusale**
    - **BAV du 2° ou 3° degré non appareillé** Q
    - **Hyperexcitabilité ventriculaire** Q (ESV, FV notamment) chez un patient sous digitalique
    - **Syndrome de Wolf Parkinson White avec trble du rythme supraventriculaire associé** : ralentissement conduction par NAV au profit de la voie accessoire. En cas de tble du rythme supraventriculaire, risque élevé de transmission au ventricule : FA => FV.
    - **Hypokaliémie** Q, **hypercalcémie** Q
    - **Cardiomyopathie hypertrophique** Q (augmente le gradient ventriculaire), **et RAo** Q sauf en cas de FA.
    - **Sultopride BARNETIL® : NL Benzamide** risque majoré de TDR ventriculaire, notamment de torsades de pointes

- **Relatives**
  - **BAV du 1ier degré**
  - **Interrompre ttt en cas de CEE** (**Digoxine** ® : **2** jours, **Digitaline** ® : **7** jours)
  - **IHC** => préférer **Digoxine**®
  - **Ins rénale** => préférer **Digitaline**® ou réduire les doses de **Digoxine** ® avec surveillance +++
  - **Hypoxie** peut majorer la toxicité des digitaliques (attention IDM phase aigue et Ins respi chronique)

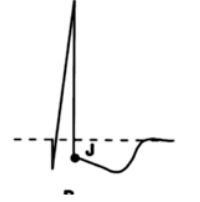
• INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- **Absolues :**
  - **Sultopride BARNETIL® : NL Benzamide** risque majoré de TDR ventriculaire, notamment de torsades de pointes
  - **Injection IV de calcium**
- **Relative**
  - Association à des **médicaments hypokaliémiants** (diurétiques, corticoïdes …)
  - Association à **des bêtabloquants et inhibiteurs calciques bradycardisants** : risque de dysfonction sinusale ou de BAV majoré
  - **Augmentation des taux plasmatiques de digoxine** par quinidiniques[Q], amiodarone, propafénone (Rythmol®), inhibiteurs calciques, spironolactone, anticholinergiques.
  - **Diminution des taux plasmatiques de digitaline** par les inducteurs enzymatiques : Carbamazepine, phenobarbital, primidone, phénytoine, chlorpromazine, Griséofulvine, Meprobamate, Phénylbutazone, Rifampicine, Spironolactone.
  - **Midodrine** Gutron® = alpha sympathomimétique antihypoTA

• EFFETS INDESIRABLES

- **Intox digitalique** secondaire à un surdosage ou en rapport avec une ingestion massive accidentelle ou volontaire
  - Fréquente et grave à rechercher au moindre doute clinique par un dosage plasmatique en urgence
  - **Signes cliniques de surdosage**
    - Digestifs[Q] : **anorexie**[Q] (1ier signe), nausées et vomissement[Q] > > dl abdo, tble transit
    - Oculaires : **Dyschromatopsie**[Q] **jaune-vert avec scotomes scintillants** est quasi-pathognomonique
    - Neuro : **céphalées, confusion**, vertige et convulsions, tbles psy [Q] chez le sujet agé.
  - **Signes ECG de surdosage**
    - **Bradycardie excessive** [Q] alors que la Fc était auparavant normale ou rapide (BSA [Q] ou BAV [Q])
    - **Tachycardie d'apparition récente** [Q] (tachycardie atriale[Q], jonctionnelle, tachycardie hisienne = TV[Q]);
    - **Rythme devenant régulier chez un patient connu comme ayant une arythmie** (BAV complet avec rythme d'échappement jonctionnel chez un patient avec FA ou flutter auriculaire);
    - **Rythmes "régulièrement irréguliers"** tels que ESV[Q]= bigéminisme ventriculaire[Q], bloc SA et bloc AV avec périodes de Wenckebach
  - **CAT**
    - Hospitalisation en urgence USIC
    - Monitoring par scope continu
    - **Arrêt immédiat et impératif du digitalique**
    - **Lavage gastrique précoce** (moins de 3 heures après l'ingestion)
    - Correction des anomalies biologiques majorant la toxicité (hypoK+ [Q], hyperCa2+)
    - **Traitement d'une complication rythmique**
      - En cas de tble conductif et bradycardie : **Atropine** IV 1 à 2 mg, si échec **SEES**
      - En cas de tachycardie atriale : β bloquant ou amiodarone
      - En cas de TDR ventriculaire : antiarythmique => **Dilantin®**[Q] phénytoïne AA classe I (AMM spécifique de cet anticonvulsivant) ou Lidocaïne (**Xylocard®**). Sf en cas de FV, le CEE est CI.
    - **Si bradycardie résistante à l'atropine, d'hyperexcitabilité ventriculaire grave, d'hyperkaliémie, d'autant plus que le patient présente une cardiopathie sous jacente : Ac monoclonaux spécifique** Fab (**Digidot**).
  - **Facteur de mauvais pronostic**
    - **Age, sexe masculin**
    - **Cardiopathie sous jacente**
    - **Hyperkaliémie**[Q] **+++++:** En cas d'intoxication, elle traduit l'empoisonnement de la mb cellulaire. L'hypoK+ reste cpdt un facteur de toxicité des digitaliques. L'un est une cause de toxicité (hypo), l'autre une cq (hyper).
    - **Dose ingéré et taux sanguin supra toxique**

- **En dhs de toute intoxication**
  - **Aggravation** d'une dysfonction sinusale, d'un trouble conductif auriculo-ventriculaire, ou d'une hyperexcitabilité ventriculaire.
  - **Allergie cutanée** et **thrombopénie immunoallergique** exceptionnelles.



Intoxication digitalique (doses suprathérapeutiques) : le segment ST a un aspect davantage enraidi, oblique descendant, et l'onde T est entièrement négative. Ceci est d'autant plus significatif que l'onde T était auparavant positive ou que le complexe est principalement négatif.

Les digitaliques à disposition

DCI	Digoxine	Digitoxine	Cedilanide
Nom commercial	Digoxine Cp 0, 25 mg ou ampoule inj 0,5 mg	Digitaline Cp à 0,1 mg	Lanatoside C ampoule à 0,4 mg
Elimination	Rénale 90 %	Hépatique [Q] 90 % (microsome + cycle entérohptq) [Q]	
Résorption dig	70 % Inférieure à la digitaline [Q]	100 % [Q]	**Résorption intestinale quasi nulle**[Q]**, très hydrosoluble**
T1/2	36 h, faible fixation ptq	6 j, forte fixation ptq	
Poso moy	1 cp/j **per os** (1/2 sujet âgé ou 1 cp d'hémigoxine®) 1/2 à 1 amp **IVD** x 2 à 4/j Pas IM [Q]	1 cp/j (1/2 sujet âgé) **per os** **Pas IV** [Q] Dose de charge [Q] ≈ 1mg sur 1 semaine (=10 cp) nécessaire car T1/2 longue.	Action rapide par voie veineuse utilisée en cas de tachycardie supraventriculaire rapide **à la posologie de 1 Amp IVD puis 1/2 à 1 Amp toutes les 6 à 8 heures si f réquence ventriculaire > 100/mn.**
Adaptation	Posologie à adapter à la fonction rénale[Q] (en cas d'IR) Chez le sujet agé Digoxine est svt préfére car + maniable mais dose à adapter à la fct rénale.	Posologie à adapter à la fonction hépatique	

- **SURVEILLANCE DU TRAITEMENT**
  - **Efficacité**
    - **Ralentissement de la cadence ventriculaire et/ou régression des signes d'insuffisance cardiaque**
    - **Signes ECG d'imprégnation digitalique :**
  - **Tolérance**
    - Signes de surdosage (cf) clinique et sur ECG : dosage et prise en charge en urgence
  - **Contrôle régulier**
    - **Kaliémie, fonction rénale** (Digoxine ®) **et hépatique** (Digitaline®)
    - **Dosage plasmatique en cas de signes faisant craindre un surdosage ou de non réponse au traitement à la phase d'équilibre** (attendre 5 demi vies).

Source : Fiches Rev Prat, RDP, KB de cardio, Medifac, Vidal 2001, ECG on line, QCM Intest 2000 (bcp de QCM et assez précis, ça fait chier..)